

⑫ 公開特許公報(A)

平1-287021

⑮ Int. Cl.⁴A 61 K 9/00
47/00

識別記号

3 4 4

庁内整理番号

Q-7417-4C
D-7417-4C

⑬ 公開 平成1年(1989)11月17日

審査請求 未請求 請求項の数 4 (全4頁)

⑭ 発明の名称 ワックス被覆薬剤の製造方法

⑰ 特 願 昭63-116652

⑱ 出 願 昭63(1988)5月13日

⑲ 発 明 者 小 久 保 宏 恭 新潟県中頸城郡頸城村大字西福島28番地の1 信越化学工業株式会社合成技施研究所内

⑳ 発 明 者 武 藤 泰 明 新潟県中頸城郡頸城村大字西福島28番地の1 信越化学工業株式会社合成技施研究所内

㉑ 出 願 人 信越化学工業株式会社 東京都千代田区大手町2丁目6番1号

㉒ 代 理 人 弁理士 山本 亮一 外1名

明 細 書

1. 発明の名称

ワックス被覆薬剤の製造方法

2. 特許請求の範囲

1. 剤被を施していない固形薬剤に、その2～20重量%のワックス類を流動層を用いて熱処理することを特徴とするワックス被覆薬剤の製造方法。

2. 固形薬剤が、顆粒剤、細粒剤、または薬物原体である請求項1記載のワックス被覆薬剤の製造方法。

3. ワックス類が、パラフィン類、みつろう類、高級アルコール類、高級脂肪酸類、高級脂肪酸エステル類、グリセリン脂肪酸エステル類、ポリエチレングリコール類から選ばれる1種または2種以上の組合せである請求項1記載のワックス被覆薬剤の製造方法。

4. ワックス類が、融点40～90℃のものである請求項1記載のワックス被覆薬剤の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、ワックス被覆薬剤の製造方法、とくには煩雑な操作を必要とする通常の剤被を施さずに、苦み等のマスキングを可能としたワックス被覆薬剤の製造方法に関するものである。

(従来の技術)

従来、錠剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤等の固形薬剤には一般に薬効成分の保護や外観美粧などの目的で、水溶性セルロースエーテルによるフィルムコーティングや糖衣掛けなどが行われている。

これを製剤の剤型別により詳細に検討すると、錠剤では充分な味のマスキング効果を期待する場合には糖衣錠としていたが、この糖衣掛けの工程は煩雑で生産性が悪いため、近年水溶性セルロースエーテルによるフィルムコーティングにとって代われつつあった。しかし、このフィルムコーティング錠についてもマスキング力の不足、口中でのぬめり感等の問題があって満足できる状態ではなかった。顆粒剤については従来水溶性セルロ

ースエーテルあるいは腸溶性基剤によるコーティングが行われていたが、水溶性セルロースエーテルによる被覆ではマスキング効果が不十分で、服用したときに口中で苦みを感じたり、あるいは口中に粘着してしまう場合が多い。また腸溶性基材を用いる場合は、コーティング量を上げてマスキングの効果を高めると、薬物の放出が遅れるなどの問題もあった。さらに薬物原体についても、マスキングあるいは難溶性薬物の溶解性を改善するために、混合粉碎、マイクロカプセル化などの工程を経て固形製剤とされる場合もある。

これとは別に調剤上の理由から同一薬効成分の製品のラインアップを充実するため近年製剤の高度化に伴い細粒剤の需要が増加してきている。このため従来顆粒剤であったものが、細粒剤に変更、ないしは細粒剤製品を付け加えることが多くなってきた。

(発明が解決しようとする課題)

しかし、剤型を細粒剤とした場合には、粒子の表面積が著しく大きくなるために、顆粒剤や錠剤

と同様のコーティング方法で同等の効果を得るには多大なコーティング時間を必要とするという、従来他の剤型では問題にならないが、水溶性セルロースエーテルあるいは腸溶性基剤によるコーティングで解決されていた、マスキング上の問題がクローズアップされてきた。

具体的には同様の効果を得るためにコーティング量を増加させなければならず、またコーティングで問題となる造粒を防止するためには著しくスプレー速度を落とさなければならない。しかし、粒子が小さくなると、従来の水溶液あるいは有機溶剤溶液を用いるコーティングでは完全に造粒を防止できない。

従来剤被を施した錠剤等のポリッシングとして0.1~0.2%程度の少量のワックスを処理することは知られていたが、本発明は、剤被を施していない顆粒剤、細粒剤、薬物原体等の固形薬剤をワックス類と熱処理すれば、従来の水溶性セルロースエーテルや腸溶性基剤によるコーティングに比較して、より有効なマスキング効果の得られること

を見出し達成されたものである。

(課題を解決するための手段)

したがって、本発明によるワックス被覆薬剤の製造方法は、剤被を施していない固形薬剤にその2~20重量%のワックス類を流動層を用いて熱処理することを特徴とするものである。

これを説明すると、本発明で用いられる固形薬剤としては、前述したように剤被を施していない顆粒剤、細粒剤、薬物原体等が挙げられるが、流動層での処理に適するものであれば特に制限はないが、これらの内では顆粒剤または細粒剤が好ましい。これらの製剤はまた、その粒子表面が多孔性であるものが好ましい。剤被を施してあると表面が滑らかになるため、ワックス類が付着しにくく、処理効果が不十分となるため苦み等のマスキング効果が小さくなる。

用いられるワックス類としては、例えば、パラフィン、ワセリンなどのパラフィン類、みつろう、晒しみつろうなどのみつろう類、セチルアルコール、ステアリルアルコールなどの高級アルコール

類、ステアリン酸などの高級脂肪酸類、カルナウバワックス、ライスワックスなどの高級脂肪酸エステル類、牛脂、豚脂、硬化大豆油、硬化ヒマシ油などのグリセリン脂肪酸エステル類、PEG-6000、PEG-20000などのポリエチレングリコール類等、さらには LubriWax-101 (水素添加植物油)、Polishing Wax-101 (カルナウバワックスとパラフィンとの混合物)、Precirol (グリセリンモノ、ジ、トリ混合パルミテート) などが挙げられ、これらはその1種または2種以上の混合物として使用することができる。これらの内では疎水性が強く、耐水性が強い、パラフィン類、みつろう類が好ましい。

これらのワックス類はまた、その融点が40~90℃のものが好ましい。40℃未満の融点のワックス類では通常の保存条件で粒子同志が融着を起こす恐れがあり、90℃を超える融点のものでは溶融して粒子表面に展延させるのに高温を要し、薬剤の分解が懸念されるようになるので好ましくない。また、ワックス類の形状としては流動層を用いて

処理するために、被覆処理しようとする粒子よりも大きくなければならず、さもなければ流動中にワックス粒子が飛散してしまうことになる。このため数ミリの粒状であることが、その取扱上好ましい。

処理方法は、使用するワックス類の融点以上の温度に流動層中で加熱して流動させればよく、例えば流動層コンテナに被覆粒子とワックスとを投入しておき、融点以上に加熱流動させればよい。

ワックス類の処理量は十分な持続時間を持たせるために、顆粒剤に対して2～20重量%であることが必要である。

(実施例)

以下、本発明の具体的態様を実施例により説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。なお、例中、部および%とあるのは、それぞれ重量部および重量%を表わす。

実施例 1.

〔顆粒剤の調製〕

乳糖70部、コーンスターチ22部、臭化プロパン

い結果が得られた。

実施例 2.

〔顆粒剤の調製〕

リボフラビン(ビタミンB₂:東京田辺製薬(株)製商品名)2部、乳糖70部、コーンスターチ17部、ポリエチレングリコール PEG-6000(日本油脂(株)製商品名)5部、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース LH-21(信越化学工業(株)製商品名)5部、ヒドロキシプロピルセルロース HPC-LEP(同前)1部の混合物に水を加えて練合し、押出し造粒機を用いて1mmφのスクリーンで柱状顆粒を調製し、さらにマルメ処理し、流動乾燥機中で80℃で2時間乾燥した。その後、日本薬局方ふるい番号12号～50号の範囲に粒度を揃えた。

〔ワックス処理〕

被覆装置としてグラット流動層コーティング装置 WSG-1(株大川原製作所製商品名)を用いた。顆粒剤の仕込み量は1kg、それにワックスとして日本薬局方晒しみつろう150gを数回に分割して投入し、実施例1と同一の条件下で加熱流動し、ワ

テリン(エーザイ(株)製商品名)0.5部、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース LH-31(信越化学工業(株)製商品名)4.5部、ヒドロキシプロピルセルロース HPC-LEP(同前)3部の混合物に水を加えて転動造粒し、流動乾燥機後、日本薬局方ふるい番号30号～83号の部分ふるい分けして用いた。

〔ワックス処理〕

被覆装置としてグラット流動層コーティング装置 WSG-1(株大川原製作所製商品名)を用いた。顆粒剤の仕込み量は1kg、それにワックスとして固形パラフィン(融点62～64℃)150gを仕込んだ。操作条件は流動空気温度80℃で、排気温度が70℃に達するまで、15分間加熱流動処理を行った。

〔結果〕

得られたワックス被覆細粒について官能試験を実施した。試験はサンプルを口中に30秒間含んだ後、水100mlと共に服用した。この時の臭化プロバンテリンによる苦みをワックス処理を施していない素顆粒と比較した。被験者6名で試験したところ、いずれもワックス処理品の方が苦みの少な

ックスの処理量の異なる3種のサンプル(処理量:5、10、15%)を得た。

〔結果〕

得られたワックス処理顆粒について、日本薬局方溶出試験法に基づき下記の条件で溶出試験を実施した。

溶出液: 第1液、900ml、
試験法: パドル法(100rpm)、
温度: 37℃、
ワックス処理顆粒: 1g。

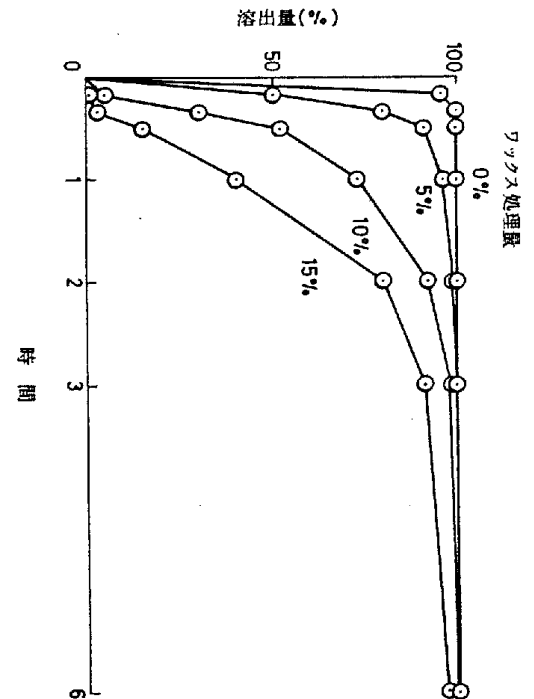
溶出量はリボフラビンの444nmの極大吸収により測定した。試験結果は図に示す通りで、溶出はワックスの被覆量にしたがって遅れていることがわかる。

(発明の効果)

本発明によれば、煩雑な操作の通常の剤被を施さずに、固形薬剤をワックス類と熱処理するだけという簡単な操作で、従来苦み等のマスキングが困難であった製剤についても、その防止を可能にした。

4. 図面の簡単な説明

第1図は本発明の実施例2において得られたワックス処理量の異なる顆粒についての溶出試験の結果を示すグラフで、縦軸は溶出量(%)、横軸は時間を表わす。



第1図

特許出願人 信越化学工業株式会社
 代理人 弁理士 山本 亮
 " 弁理士 荒井 鐘